

Aus dem Institut für Pathologie
der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Gschf. Direktor: Professor Dr. U.M. Gross

LICHT- UND ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE
UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE GEWEBSREAKTION
AUF NATIVE UND VERNETZTE MAISSTÄRKE
IM TIEREXPERIMENT

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Heinz Pickartz

aus Bünde

1976

Referent: Prof. Dr. med. H.-J. Stolpmann

Korreferent: Prof. Dr. med. H.J. Merker



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promotionsdatum: 5. November 1976

W. Blenska und K. Segeth
in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S :

Einleitung	1
Literaturüberblick	2
Material und Methode	9
Befunde	
makroskopische	13
lichtmikroskopische	14
elektronenmikro- skopische	21
Diskussion	26
Zusammenfassung	37
Literaturverzeichnis	40
Abbildungen	
Abkürzungsverzeichnis	

E I N L E I T U N G

Ärztliches Handeln verursacht neben den erwünschten häufig auch unerwünschte Wirkungen. Letztere zu vermeiden oder gering zu halten erfordert genaue Kenntnis der Risiken ärztlichen Eingreifens im konkreten Fall.

Die vorliegende Arbeit soll in dieser Hinsicht nützlich sein. Ihr Anliegen entspringt Befunden, die an dem bioptischen Untersuchungsgut eines Pathologischen Instituts erhoben wurden.

Diese Beobachtungen betreffen die durch chirurgische Handschuhpuder verursachten Entzündungen und Gewebsschäden, diagnostiziert im Einsendungsmaterial verschiedener Kliniken.

Wir haben versucht, ausgehend von diesen Befunden, neue Erkenntnisse über die causale und formale Pathogenese der Puderschäden tierexperimentell zu gewinnen.

Anhand makroskopischer sowie licht- und elektronenmikroskopischer Befunde verglichen wir den schädigenden Effekt des Pudergrundstoffes Maisstärke mit dem des Handschuhpuders.

Die erste Aufgabe ist es, die Bedeutung der
 Begriffe zu klären. Die zweite Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu ordnen. Die dritte Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu verknüpfen. Die vierte Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu erklären. Die fünfte Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu beibehalten. Die sechste Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu ändern. Die siebte Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu löschen. Die achte Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die neunte Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die zehnte Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die elfte Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die zwölfte Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die dreizehnte Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die vierzehnte Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die fünfzehnte Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die sechzehnte Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die siebenzehnte Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die achtzehnte Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die neunzehnte Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die zwanzigste Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die einundzwanzigste Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die zweiundzwanzigste Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die dreiundzwanzigste Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die vierundzwanzigste Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die fünfundzwanzigste Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die sechsundzwanzigste Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die siebenundzwanzigste Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die achtundzwanzigste Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die neunundzwanzigste Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken. Die hundertste Aufgabe ist es,
 die Begriffe zu neuem Leben erwecken.

LITERATURÜBERBLICK :

Im Jahre 1933 berichtete W. ANTOPOL als Erster über die Bildung von Talcum-induzierten Granulomen bei Patienten, die sich einige Zeit vorher einem chirurgischen Eingriff hatten unterziehen müssen. Talcum fand zu dieser Zeit als Gleitmittel in Operationshandschuhen und als Grundlage sowohl kosmetischer als auch medizinischer Puder Verwendung. Nach ihm haben zahlreiche Autoren (FIENBERG, 1937; GERMAN, 1940; RUTISHAUSER, 1945; EISEMANN et al., 1947; KLEMM, 1947; SEELIG, 1948; RÖSSLE, 1951; SCHNEIDERHAN, 1951; BLÜMEL et al., 1962; ZÜLLIG, 1962) auf die erheblichen Gefahren bei der Verwendung des als "nicht resorbierbar" (RÖSSLE 1951) bezeichneten Talcum hingewiesen.

Neben den schweren granulomatösen Entzündungen des Peritoneums, mit deren Differentialdiagnose zur Tuberkulose sich SMITH (1948) und RÖSSLE (1950) befassten, wird als schwerste Komplikation der intra-peritonealen Talcumapplikation die Entstehung von strang- und flächenförmigen Verwachsungen herausgestellt.

Das Bekanntwerden der schädigenden Wirkung des Talcum führte zuerst in den U.S.A. zur Entwicklung neuer, als Puder geeigneter Substanzen (SEELIG et al. 1943, 1945, LEE u. LEHMAN, 1947): Mais- oder Reisstärke wurden durch chemische Aufarbeitung so verändert, daß die Gleitfähigkeit der Stärkekörner trotz Einwirkung von Feuchtigkeit und Hitze erhalten blieb. Dies war möglich geworden, nachdem die Bedeutung freier Hydroxylgruppen in der Amylose und im Amylopektin, den Bausteinen der Stärke, erkannt worden war und im Formaldehyd, später auch in Vinyl-

sulfone, Hexamethylen-diisocyanat, Epichlorhydrin etc., Substanzen gefunden waren, mit denen eine Blockierung dieser freien Hydroxylgruppen durch Verätherung erzielt und damit die Quellfähigkeit der Stärke aufgehoben werden konnte (BOURNE 1951; SCHÖLLER u. FIEDLER, 1952).

Entscheidend für die Verwendung der so veränderten Stärke als medizinischer Puder war der Nachweis der Abbaufähigkeit durch menschliche bzw. tierische Enzyme. Es konnte festgestellt werden, daß die vernetzte Stärke anfänglich schneller abgebaut wird als die unvernetzte, nach etwa 15 Stunden jedoch stark verzögert (SCHÖLLER u. FIEDLER, 1952).

Die optimistische Einschätzung der neu gewonnenen und eingesetzten Substanz als "Nonirritating Glove Powder" (LEE u. LEHMAN, 1947) mußte bald einer vorsichtigeren Beurteilung weichen. 1952 kommen C.M.LEE und Mitarbeiter nach tierexperimentellen Untersuchungen an 100 Hunden zu dem Ergebnis, daß auch chemisch behandelte Stärke, intraperitoneal injiziert, eine Fremdkörperreaktion hervorruft, die zu Darmschlingenadhäsionen führen könne. Zahlreiche Autoren, die in der Folge tierexperimentell das unterschiedliche Verhalten des Gewebes auf Talcum einerseits und Stärkepulver andererseits untersuchen, kommen, abgesehen von graduellen Unterschieden, die durch die Wahl der Versuchstiere, der Applikationsform durch die applizierte Substanzmenge bedingt sein können, zu übereinstimmenden Ergebnissen: Talcum führt, da durch die Enzyme des Organismus **nicht** abbaubar, zu einer chronischen granulomatösen und bindegewebsbildenden Entzündung. Stärkepulver wird,

wenn auch häufig nur langsam, abgebaut; die Stärke-induzierte Entzündung, ebenfalls granulomatösen Charakters, bildet sich nach Beseitigung des auslösenden Agens zurück (EBERL et al., 1948; McQUIDDY et al., 1948; POSTLETHWAIT et al., 1949; SCRIBA u. NEUWALD, 1951; AICH, 1953; WILAND et al., 1954; WISE, 1955; KÖNIG u. SANDRITTER, 1957; ZÜLLIG, 1962; BLÜMEL et al., 1962; HUPE, 1962; PIELSTICKER u. MOHR, 1967).

Einige der Autoren (McQUIDDY et al.; POSTLETHWAITH et al.; LESCHKE, 1956) verzeichnen nur unbedeutende Reaktionen der kontaminierten Gewebe, andere dagegen sehen als Reaktionen größere Pudergranulome und Verwachsungen (KÖNIG u. SANDRITTER, ZÜLLIG, PIELSTICKER u. MOHR).

Die Vermutung, das die granulomatöse Entzündung auslösende Agens sei nicht die Stärke, sondern die bei der Vernetzung und auch später zugefügten Substanzen (Formaldehyd, Magnesiumcarbonat u. a.), die eine weitere Verbesserung der Gleitfähigkeit bewirken sollen, kann durch vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen Stärkepudern und Talcum widerlegt werden: auch die von solchen Zusätzen freie vernetzte Stärke verursacht eine Granulombildung (KÖNIG u. SANDRITTER, POSTLETHWAIT).

ZÜLLIG testete auch das Verhalten von unvernetzter Reisstärke; sie fand nach intraperitonealer Injektion nur eine relativ geringe granulierende Entzündung, in der Subcutis jedoch die Ausbildung großer Pudergranulome.

Als Versuchstiere verwendete sie -wie die meisten Autoren- Ratten. Die kräftigste Reaktion auf Stärkepuder treten im Hundeversuch in Form ausgedehnter

peritonealer Verwachsungen auf (LEE et al., 1952), die geringsten im Mäuseversuch (AICH, 1953).

Diese tierexperimentellen Befunde finden eine Bestätigung in einer Fülle klinischer Fallschilderungen (SNEIERSON u. WOO, 1955; LESCHKE, 1956; McADAMS, 1956; PAINE u. SMITH, 1957; BLAIR u. BLUMENTHAL, 1964; McNAUGHT, 1964; BATES, 1965; HOWARD u. MAXWELL, 1965; SAXEN u. SAXEN, 1965; TAFT et al., 1970; HOLMES u. EGGLESTON, 1972; IGNATIUS u. HARTMANN, 1972; SODERBERG et al., 1973). Die meisten Beobachtungen betreffen Patienten, bei denen nach **Laparotomie** unterschiedlicher Indikation und Verstreichen eines symptomfreien Intervalls (die Angaben schwanken zwischen 13 Tagen und 4 Monaten (SODERBERG et al.; SAXEN u. SAXEN)) **eine Relaparotomie** notwendig wurde. Die wichtigsten Symptome, die den Chirurgen zu einem erneuten Eingriff veranlaßten, waren: Anorexie, lokalisierbare oder diffuse Leibschmerzen, Störungen der Darmmotilität. Die präoperative Diagnose traf nur selten zu, erst der Operationssitus oder das histopathologische Untersuchungsergebnis der Probeexzision führten zur Klärung der wahren Beschwerdeursachen.

Makromorphologischer und mikroskopischer Befund sind abhängig von der zeitlichen Distanz zwischen erster **und zweiter Laparotomie**. Ist die Zeitspanne zwischen den Eingriffen gering, finden sich disseminierte, kleine weiß-graue oder gelbliche Herde auf dem Peritoneum und im Omentum, daneben eine fibrinöse Entzündung teils mit verklebten Darmschlingen. Die Histologie ergibt eine granulomatöse Entzündung mit Riesenzellen. Im Zentrum der Granulome werden bei polarisiertem Licht die für Stärke charakteristischen

"Malteserkreuze" sichtbar. Die Stärkekörner sind teilweise mit fibrös-eitrigem Exsudat vermengt (SAXEN u. SAXEN). Je mehr Zeit nach dem ersten Eingriff verstrichen ist, desto derber und faserreicher werden die Granulome, desto häufiger treten Verwachungsstränge auf und desto niedriger wird der Stärkegehalt der Granulome. LESCHKE spricht von einer "reaktionslosen Einverleibung der Stärke in das Bindegewebe" 250 Tage nach Uterusexstirpation.

In einer Reihe anderer Fälle wurden Pudergranulome, zum Teil riesigen Ausmaßes (SNEIERTON u. WOO) nach Nephrektomien, Lymphknotenexstirpationen, Hautexzisionen und relativ häufig auch nach Operationen im Bereich der Nasen- und der Nasennebenhöhlen (ISING, 1960; LESCHKE; McADAMS) beobachtet. SAXEN u. SAXEN, PAINE u. SMITH und WIGGERS (zit. n. SAXEN u. SAXEN) beschreiben Fälle von Stärkeperitonitis bei Frauen unterschiedlichen Alters, ohne vorausgegangene Laparotomie. SAXEN u. SAXEN vermuten als Kontaminationsherd stärkegepuderte Kondome, die der Ehemann der Patientin benutzte. PAINE u. SMITH und WIGGERS sehen als Ursache häufig durchgeführte vaginale Untersuchungen durch den Gynäkologen.

Diese Kontaminationsmodi sind aber quantitativ unbedeutend, ganz überwiegend erfolgt die Stärkeverschmutzung anlässlich chirurgischer oder anderer operativer Eingriffe. Alle Autoren gehen dabei von der Vorstellung aus, daß während einer Operation sowohl der die Handschuhoberfläche bedeckende Puder, als auch der im Handschuh befindliche durch kleine intraoperativ gesetzte Defekte in das Operationsfeld gelangen.

Diese Vorstellung stützt sich unter anderem auf eine Untersuchung von WEED und GROVES (1942), die über 33 000 Operationshandschuhe nach der Benutzung untersuchten und bei 74,4% Risse und kleinere Löcher besonders im Fingerspitzenbereich fanden, in dem sich der Puder intraoperativ anzusammeln pflegt. Andere Kontaminationsmöglichkeiten ergeben sich aus der Verwendung stärkegepuderter Styli und Tampons.

Zur Vermeidung stärkeinduzierter Entzündungen und Verwachsungen wird möglichst sparsame Verwendung von Handschuhpuder, Waschen oder Abreiben der Handschuhe vor Operationsbeginn und Handschuhwechsel bei längeren Eingriffen empfohlen, Puderung von Styli oder Tampons wird als gesundheitsschädlich abgelehnt (BATES; HUPE; LESCHKE; SODERBERG et al.). Die meisten Autoren meinen, daß stärkebedingte Veränderungen erheblich häufiger sind als allgemein angenommen wird. Die routinemäßige Untersuchung von histologischen Schnittpräparaten auch im polarisierten Licht wird als unumgänglich für die breitere Erfassung von Stärkegranulomen erachtet.

Zur Differentialdiagnose der Stärkegranulome bemerken SAXÉN u. SAXÉN (1965): "Die zahlreichen Eosinophilen verbunden mit einer Proliferation atypischer Retikulumzellen könnten an eine Lymphogranulomatose denken lassen; Fibrose, fibrinoide Nekrose und eine histiocytäre Reaktion lassen ähnliche Bilder entstehen wie bei der rheumatoiden Arthritis. Das Auftreten von Riesenzellen, epitheloiden Histiocyten in kleinen Granulomen erwecken den Verdacht einer Tuberkulose und andere Laesionen sind von den bei Sarkoidose auftretenden nicht zu unterscheiden".

Die beiden Autoren betonen ebenfalls den Wert des polarisierten Lichtes für eine zuverlässige histologische Diagnose, warnen jedoch vor der Fehlinterpretation einer erst bei der Materialentnahme erfolgten Stärkekontamination.

MATERIAL UND METHODE:

Als Injektionsmaterial **benutzten wir vernetzte** und unvernetzte Maisstärke, die uns von der Firma Sugro, Basel zur Verfügung gestellt wurde. Native Maisstärke findet Verwendung im Backmittelsektor und als Grundlage kosmetischer und pharmazeutischer Puder. Sie enthält hauptsächlich Amylose und Amylopektin. Grundbaustein dieser Substanzen ist das Disaccharid Maltose.

Amylose besteht aus einer linearen Kette glykosidisch in 1,4 Bindung verknüpfter Maltoseeinheiten. Das Amylopektin besitzt verzweigte Ketten, die ebenfalls α -glykosidisch, jedoch in 1,6 Bindung an den Verzweigungsstellen verknüpft sind. Die vernetzte Maisstärke Amidon Special 27 787 wird durch Verätherung freier Hydroxyl-Gruppen der Amylose und des Amylopektins gewonnen.

Auskunft über die vernetzten Agentien und andere, der Stärke beigemischte Substanzen wollte uns der Hersteller nicht geben, da er befürchtete, sein "Know How" preiszugeben.

Die Firma Sugro verweist bezüglich unserer Fragen auf ein Gutachten von C.H. MULLER, in dem die verschiedenen Verfahrensweisen skizziert und die wichtigsten und gebräuchlichsten vernetzenden Agentien genannt werden. Danach finden bei der Maisstärkevernetzung Formaldehyd und Epichlorhydrin, ein mehrwertiger Alkohol, am häufigsten Verwendung.

Die Bestimmung des Vernetzungsgrades der vorbehandelten Stärke ist nach HULLINGER außerordentlich problematisch, da zwar die Quantifizierung des vernetzenden Agens in der Substanz möglich sei, über die Zahl der Bindungen, die es eingehe und über die Lokalisation dieser Bindungen jedoch genaue Angaben nicht gemacht werden könnten.

Das Gutachten enthält keine Aussagen zur Konstanz des Vernetzungsgrades einzelner Stärkekörner, auch die Bedeutung der Größendifferenz wird nicht erwähnt. Die Angaben der Herstellerfirma zu der von uns verwendeten Stärke Amidon 27 787 im Wesentlichen:

Weisser Puder, Korngröße 5 bis 25 μ , neutrale Reaktion in destilliertem Wasser, in Dampf ohne Veränderung der Pudereigenschaft, sterilisierbar, von den Resten der 'reaktiven Salze' durch ausgiebiges Waschen gereinigt.

Die lichtmikroskopische Erkennung der Stärkekörner im histologischen Schnittpräparat ist meistens einfach: nach Polarisierung des Lichtes zeigen sich die typischen Malteserkreuze (Abb. 1), in der PAS-Färbung sieht man sie als stark purpurrot angefärbte Scheibchen. Schwierig ist die Erkennung nur dann, wenn der Abbau der Körner fortgeschritten ist und nur kleine, häufig intrazellulär gelegene Fragmente übrig sind, die weder doppeltbrechen, noch

eine PAS-positive Reaktion zeigen.

Im 1 μ dicken Schnitt nach Kunststoffeinbettung war die doppeltbrechende Wirkung ebenfalls aufgehoben, die Stärkekörner liegen als ungefärbte durch den Schneidevorgang verworfene Scheibchen extra- und intrazellulär. Kleinere Scheibchen können durch die Präparation aus dem Schnitt herausgelöst werden, man sieht dann statt ihrer optisch leere Hohlräume. Elektronenmikroskopisch stellen sich die Stärkekörner als homogene, wenig elektronendichte Bezirke dar, mit dunkleren, Verwerfungsfalten darstellenden Flecken, die zum Teil über benachbarte Zellen geschoben sind. Im ungefärbten und im PAS-gefärbten Ausstrichpräparat einer wässrigen Suspension nativer und vernetzter Stärke sind die sphärokristallinen Körner als rundlich-polygonale, zwischen 5 und 25 μ große Gebilde erkennbar. Unterschiede zwischen vernetzter und nativer Maisstärke bestehen weder im Ausstrichpräparat, noch im Paraffin-, bzw. im Semidünnschnitt nach Kunststoffeinbettung, und auch elektronenmikroskopisch sind die beiden Stärketypen nicht unterscheidbar.

Als Versuchstiere benutzten wir Mäuse verschiedenen Alters und beiderlei Geschlechts. Einer Versuchsgruppe injizierten wir native, einer anderen vernetzte Maisstärke.

Jedes Tier erhielt jeweils 1 ml einer 10-%igen Stärkesuspension in physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal und in die Rückenhaut subcutan beiderseits der Schwanzwurzel. 1, 2, 4, 7, 10, 14, 21, 29 und 41 Tage nach Applikation wurden die Tiere getötet und das Reaktionsprodukt entfernt. Ferner wurden die inguinalen und mesenterialen Lymphknoten entnommen.

Das frische Untersuchungsmaterial wurde geteilt: eine Portion wurde formalinfixiert, paraffineingebettet und 5 μ dicke Schnitte Hämatoxylin-Eosin und PAS gefärbt; die andere Portion wurde in Glutaraldehyd nach KARNOVSKY fixiert, in Cacodylsäure-Puffer gewaschen und in Osmiumtetroxid nachfixiert. Danach wurde erneut in Puffer gewaschen, in Äthanol dehydriert und in Mikropal eingebettet. Anschließend wurde das Material erst semidünn (1 μ), dann ultradünn geschnitten. Die Semidünnschnitte wurden in konzentrierter GIESSA's Lösung gefärbt.

Die Ultradünnschnitte wurden mit Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert und in einem Elmiskop 101 der Firma Siemens bei 80 KV Kathodenspannung untersucht.

Die Versuchsgruppe, der vernetzte Maisstärke verabfolgt wurde, nannten wir A, die mit nativer Stärke behandelte erhielt die Bezeichnung B.

B E F U N D E:

Makroskopisch.

Die Frühphase der Reaktion auf beide Arten von Maisstärke besteht in einer kräftigen exsudativen Entzündung, die am 4. Tag nach Applikation ihren Höhepunkt erreicht.

In der Peritonealhöhle finden sich auf dem parietalen und visceralen Blatt des Peritoneum entweder diffus (A), oder mehr umschrieben (B) fibrinöses eitriges Exsudat mit Resten der Stärke vermischt. Die Darmschlingen sind locker miteinander verklebt.

Vom 7. Versuchstag an zeigen sich auf beiden Blättern des Peritoneums kleine zunehmend feste, zuerst graugelbe, später grauweiße Knötchen, die nur selten die Größe eines Senfkornes überschreiten. Die größten der Herde erreichen Pfefferkorngröße und finden sich überwiegend bei den Mäusen, denen native Stärke gegeben wurde, im Bereich verklebter oder locker verwachsener Darmschlingen sowie im kleinen Becken. Herde von Pfefferkorngröße wurden in der Gruppe A nur bei 2 Tieren nach 10 und 14 Tagen in der Peritonealhöhle gefunden.

Mit zunehmender Versuchsdauer nehmen Zahl und Größe der Knötchen ab. Am 41. Tag zeigt das Peritoneum der mit vernetzter Stärke behandelten Tiere überwiegend hirsekorngroße Knoten in mäßiger Zahl, wogegen die Granulome der Gruppe B auch gegen Ende des Versuchs Glasstecknadelkopfgröße erreichen, weicher sind als die kleineren Herde und auf der Schnittfläche im Zentrum eine graugelbe Farbe aufweisen.

Ausgedehnte flächenhafte Verwachsungen traten lediglich bei einem Tier der Gruppe B nach 29 Tagen auf.

Lockere strangförmige Verwachsungen fanden wir bei Gruppe A nach 14 und 21 Tagen, bei Gruppe B nach 10 und 14 Tagen. Die nach 41 Tagen in der Gruppe A aufgetretenen Verwachsungsstränge sind bereits ziemlich derb und nur mehr scharf zu lösen.

Nach subcutaner Injektion der Stärke bilden sich bis erbsengroße, weiche, zuerst graugelbe, später graurötliche Herde und bis pfennigstückgroße Platten, die ab dem 7. Tag derber werden, allmählich auf Pfeffer- bis Reiskorngröße sich verkleinern und bei Versuchsende eine mehr grauweiße Farbe zeigen.

Nach 41 Tagen sind die subcutanen Knoten der Gruppe A deutlich kleiner und fester als die der Vergleichsgruppe, auf der Schnittfläche sind sie grauweißglänzend, zum Teil auch glasig-feucht mit unscharf begrenzten gelben trockenen Herden. Letztere treten bei der B-Gruppe stärker hervor.

Die inguinalen und mesenterialen Lymphknoten sind bei den Tieren beider Gruppen gering vergrößert, in der Gruppe A bis zum 14., in der Gruppe B bis zum 10. Tag. Die Lymphknoten lassen zu keinem Zeitpunkt deutliche Konsistenzunterschiede erkennen.

Lichtmikroskopisch (Paraffin-, Semidünnschnitte).

24 und 48 Stunden nach Stärkeinjektion ist am Reaktionsort eine kräftige exsudative Entzündung ausgebildet. Das die Stärkekörner umgebende Exsudat enthält reichlich Fibrin, neutrophile und eosinophile Leukozyten und wenige Rundzellen, vorwiegend Lymphozyten. Vereinzelt finden sich Mastzellen, daneben einzelne Makrophagen im subcutanen Exsudat, während das intraperitoneale Reaktionsprodukt solche bereits

in größerer Zahl besitzt.

Ab dem 7. Tag tritt die am 4. Versuchstag bereits deutlich gewordene histiogene Reaktion in Form einer granulomatösen Entzündung in den Vordergrund. Vorherrschendes Zellelement werden -vor den polymorphkernigen Leukozyten- die Makrophagen (Abb.3). Diese treten zu einem kleinen Teil in Form mehrkerniger Riesenzellen in Erscheinung, deren Kerne z. T. randständig, z. T. regellos im Zytoplasma verteilt liegen.

Bereits am 1. Versuchstag wird in dem an den Entzündungsherd angrenzenden Gewebe eine Aktivierung von mesenchymalen Zellen erkennbar.

Die peritonealen Mesothelien in der Umgebung von Stärkeniederschlägen lösen sich aus dem Zellverband, währenddessen vergrößert sich der ursprünglich längliche und chromatindichte Zellkern und nimmt eine ovoide, runde oder auch gekerbte Form an. Das Kernchromatin wird locker, es zeigen sich 1 bis 3 große dichte Nucleolen, der Kernsaum ist schmal und scharf gezeichnet. Eine entsprechende Umwandlung erfahren die ruhenden Bindegewebszellen und die Pericyten der Gefäße sowohl im an das Peritoneum angrenzenden Bindegewebe, als auch in dem der Subcutis. Gleichzeitig mit der Aktivierung der mesenchymalen Zellen treten auch vermehrt Mastzellen in Erscheinung - frei im Interstitium und als Gefäßperizyten.

Vom 7. Versuchstag an sprossen aus der Zone des aktivierten Mesenchyms Kapillaren in das Reaktionsprodukt und kommt es zu einer Proliferation von Fibroblasten, vornehmlich in der Außenzone der Granu-

lome, in geringerem Maß in dessen Innerem, teils diffus, teils auch herdförmig akzentuiert.

Das Organisationsgewebe enthält weiterhin neben den beschriebenen Bestandteilen reichlich polymorphkernige und wenig eosinophile Leukozyten. Daneben treten zumeist herdförmig in mäßiger Zahl Lymphozyten und Plasmazellen auf, häufig in unmittelbarer **Umgebung degenerativ verfetteter Makrophagen.**

Nun erfolgt die Resorption des Exsudates unter Verbreiterung der histiogenen Reaktionszone. Das Exsudat zeigt zunehmend Zerfallserscheinungen. Das betrifft vor allem die polymorphkernigen Leukozyten, während die Makrophagen zu einem großen Teil resorptiv verfettet sind, einen abgerundeten Zelleib und ein stark vakuolisiertes Zytoplasma sowie einen pyknotischen Zellkern, teils zentral, teils randständig **gelegen, aufweisen (Abb. 4).**

Die mit Granulozyten oder Makrophagen in Berührung geratenen Stärkekörner verlieren ihre ursprüngliche Gestalt: sie werden kleiner und erhalten eine unregelmäßig gezackte Kontur, andere dagegen weisen im Zentrum einen unregelmäßigen Defekt bei erhaltener oder ebenfalls veränderter Außenkontur auf. Im Semidünnschnitt wird in unmittelbarer Umgebung des veränderten Stärkekornes und auch in den zentral gelegenen Defekten ein feinkörniges Material bei starker Vergrößerung sichtbar. Im polarisierten Licht zeigen die meisten fragmentierten Stärkekörner keine Doppelbrechung mehr. Gut auffindbar bleiben sie als purpurrote Schollen im PAS-gefärbten Paraffinschnitt. Von ihnen deutlich abgrenzbar, bevorzugt in dem zerfallenden Exsudat auftretend zahlreiche kleine PAS-positive Tröpfchen, die im Gegensatz zu den noch runden Stärkekörnern **keine doppelbrechende Wirkung besitzen.** Sie stellen Eiweißkoazervate und Mucopoly-

saccharide dar, welche aus dem Zellzerfall entstehen. Neben diesen, offenbar erst nach erfolgtem Zellkontakt eingetretenem Abbau der Stärkekörner, sieht man in dem Bereich der Stärkedepots, in die nur Exsudatflüssigkeit hat eindringen können, ebenfalls veränderte Körner mit unregelmäßigen Defekten an der Außenfläche und im Innern des Kornes. Das Ausmaß dieses zellunabhängigen Abbaues bleibt aber hinter dem zellgebundenen weit zurück.

Vom 1. bis zum 4. Versuchstag liegen die meisten Stärkekörner extrazellulär, umgeben von einem Kranz polymorphkerniger und auch eosinophiler Leukozyten. Nur ein kleiner Teil der Körner liegt bereits intrazellulär im Zytoplasma der Makrophagen.

Das Bild ändert sich ab dem 7. Tag: die Zahl der extrazellulär gelegenen Stärkekörner nimmt ab, die noch erkennbaren Körner werden zunehmend auch von Makrophagen eingeschlossen, immer mehr Stärkepartikel oder auch ganze Körper liegen, von Makrophagen phagozytiert, intrazellulär.

Vom 14. Versuchtag an sind nur noch wenige vollständige Körner extrazellulär auffindbar. In wechselndem Umfang finden sich in den Granulomen am 21., 29. und 41. Versuchstag Stärkepartikel im Zytoplasma von Makrophagen. Die subcutanen Knötchen der Gruppe B enthalten den größten Restbestand an Stärke, etwas weniger Reststärke liegt in den peritonealen Knötchen der Gruppe B und in den subcutanen Herden der Gruppen A. Die geringste Menge an Stärke findet sich in den peritonealen Knötchen der Gruppe A.

Die Proliferation von Fibroblasten und die Einsprossung von Kapillaren in den Entzündungsherd erreichen in der Gruppe A am 10. und 14. Tag das stärkste Ausmaß, in der Gruppe B am 21., 29. und 41. Tag (Abb.5).

Auch die Produktion kollagener Fasern ist in den verschiedenen Granulomen unterschiedlich stark. Sie erfolgt in nennenswertem Maß vom 14. Versuchstag an bei beiden Gruppen, ist jedoch bei den Tieren der Gruppe B etwas stärker und hält ganz offensichtlich auch länger an als in der Vergleichsgruppe.

Die 41 Tage alten intraperitonealen Granulome der Gruppe A und B sowie die 41 Tage alten subcutanen Granulome der Gruppe A zeigen einen ähnlichen Aufbau: im Zentrum resorptiv verfettete und zerfallende Makrophagen, polymorphkernige Leukozyten und intakte Makrophagen mit phagozytierten Stärkefragmenten. Weiter peripher Lymphozyten und Plasmazellen, vereinzelt Mastzellen. Dazwischen, besonders aber in der Außenzone Fibroblasten, Kollagenfasern und Fibrozyten (Abb.6). Die meisten schaumzellig abgewandelten Makrophagen weisen bei Versuchsende die subcutanen Granulome auf. In den Zytoplasmavakuolen dieser Zellen sind neben Lipiden PAS-positive Substanzen nachweisbar.

Nach 29 und 41 Tagen ist in den subcutanen Granulomen der Gruppe B ein wechselnd breiter Saum einer frischen fibrinoiden Nekrose erkennbar, der wie ein Mantel einen großen zentralen Bereich umhüllt, in dem reichlich Zelldetritus und nur ganz wenige Stärkekörner liegen. Außerhalb der fibrinoiden Nekrose hat sich ein breiter Saum Granulationsgewebe mit lebhaft-

ter Faserproduktion gebildet. In den Granulationen mäßig zahlreiche Stärkekörner und polymorphkernige Leukozyten (Abb.7).

Der rundzellige Anteil der verschiedenen Granulome schwankt in ziemlich engen Grenzen. Die Granulome der B-Gruppe enthalten einen höheren Anteil an Lymphozyten und Plasmazellen als die übrigen.

Die mesenterialen und inguinalen Lymphknoten beider Gruppen sind in allen Versuchsphasen kräftig funktionsgesteigert.

Das Bild wird geprägt von einem kräftigen Sinuskatarrh in den Rand- Intermediär- und den Marksinus. Der Sinuskatarrh hält von Versuchsbeginn bis zum Versuchsende an, verliert jedoch vom 10. Versuchstag an deutlich an Intensität.

In der die erweiterten Sinus füllenden Zellpopulation herrschen Makrophagen (**phagozytierende** Retikulumzellen) und -zumeist große- Lymphozyten vor. Daneben finden sich monocytoide Zellen, polymorphkernige Leukozyten und wenig Plasmazellen, sowie -häufig kleinherdig gruppiert, dicht mit metachromatischen Granula gefüllt- Mastzellen (Abb.8).

Zu allen Versuchszeitpunkten enthält das Zytoplasma der Sinusretothelien, der Makrophagen in den Sinus und der phagozytierenden Retikulumzellen in der Pulpa größere und kleine, lichtmikroskopisch kaum mehr erkennbare Stärkepartikel. In den Sinus sieht man bis zum 14. Tag häufig frei in der Lymphe gelegene Stärkefragmente; etwa ab dem 21. Versuchstag sieht man sie nur noch gelegentlich. In den phagozytierenden Retikulumzellen der Keimzentren sind solche

Stärkefragmente vom 1. bis zum 41. Tag nicht auffindbar. Das Zytoplasma der phagozytierenden Zellen zeigt in der PAS-Färbung zahlreiche purpurrote kleine und mittelgroße kugelige Einschlüsse. Doppeltbrechende Stärkekörner konnten wir in keinem Lymphknoten nachweisen.

Die Veränderungen in der **Lymphknotenpulpa** sind gekennzeichnet durch eine Zunahme von großen Lymphozyten, in geringerem Maß von Plasmazellen und durch eine herdförmige Retikulumzellproliferation. In der Rinde und intermediär treten kleine, schnell sich vergrößernde Keimzentren auf. In den größeren Keimzentren erscheinen, allerdings inkonstant, große phagozytierende Retikulumzellen, sogenannte Sternhimmelzellen.

Diese, schon nach wenigen Tagen erfolgten Veränderungen bleiben bis zum 41. Tag annähernd konstant erhalten.

Elektronenmikroskopische Befunde:

Die ultrastrukturellen Befunde bestätigen einen bereits lichtmikroskopisch anhand von Semidünnschnitten erhobenen: der Abbau der Stärkekörner erfolgt sowohl zellgebunden -extra- und intrazellulär - als auch zellunabhängig, zumindest ohne direkte Beteiligung von Phagozyten oder anderen Zelltypen.

Der zellgebundene Abbau wird eingeleitet durch den Einschluß der Stärkekörner in einen Mantel dicht aneinanderliegender Zellen (Abb.9). Bis zum 4. Tag überwiegen bei diesem Vorgang neutrophile und eosinophile Granulozyten. Vom 7. Tag an treten die Makrophagen mehr und mehr in den Vordergrund; die Granulozytenzahl geht zwar stark zurück, jedoch nehmen die Leukozyten -neutrophile und eosinophile- weiterhin in geringem Umfang an der Beseitigung der Stärke teil.

Nach der zelligen Ummantelung eines Stärkekornes dringen schmale Zytoplasmaausläufer an mehreren Stellen in dessen Inneres ein, wobei die Ausläufer benachbarter Zellen häufig gemeinsam vorrücken, sich unterdessen verbreitern und das Korn aushöhlen (Abb.10). An der Außenfläche der Zellarme bildet sich dabei eine schmale, schnell anschwellende, gegen das Stärkekorn unscharf begrenzte, zuweilen wellige oder sägeblattartige Zone. Sie zeigt eine zarte feingranuläre oder filamentäre Struktur, die sich von der elektronendurchlässigen homogenen Stärke deutlich abhebt. Im elektronenmikroskopischen Bild wie im Semidünnschnitt zeigen sich in dem hellen Stärkekorn unscharfe, häufig keilförmige Schatten, die verschiedentlich auch benachbarte Zellen überdecken und als beim Schneiden entstandene Verwerfungsfalten des

Stärkescheibchens aufgefaßt werden.

Das fortgesetzte Vordringen der Zellausläufer, deren Verbreiterung und die Verlagerung ganzer Zellen in ein Stärkekorn (Abb.11) führen am Ende zu dessen Fragmentierung. Kleinere Fragmente werden von polymorphkernigen Leukozyten aufgenommen, während die Makrophagen auch größere Bruchstücke sich einverleiben (Abb.12).

Die intrazellulären Stärkefragmente sind meist von einer einfachen 60 bis 100 Å breiten Membran oder von einer Einheitsmembran umgeben (Abb.13). Letztere findet sich meist nur zu Beginn der Verlagerung des Fremdkörpers in das Zellinnere.

Die Verkleinerung und Fragmentierung des Stärkekornes durch Granulozyten und Makrophagen geht einher mit einer Verschiebung der spezifischen Granula und der Lysosomen dieser Zellen an die Grenze zum Stärkekorn hin (Abb.14). Alsdann verschmelzen Granula und Lysosomen mit der an das Fremdmaterial grenzenden Cytoplasmamembran oder treten durch größere Lücken dieser Membran hindurch, entleeren ihren Inhalt nach außen oder werden ganz nach außen verlagert und zerfallen dort (Abb.15). Sobald sich die erwähnte mäßig elektronendichte feingranuläre gezackte Zwischenzone im Grenzbereich gebildet hat, werden häufig in dieser spezifische Granula und Lysosomen gefunden, die ganz unterschiedliche Zerfallsstufen und starke Größenschwankungen aufweisen. Aus dem Golgi-Feld der Makrophagen sich lösende Vesikel bewegen sich ebenfalls auf das Stärkekorn zu, um mit der es einhüllenden Membran zu verschmelzen (Abb.13). Dieser Vorgang führt zu einer weiteren Verkleinerung des phagozytierten Materials, zur Abrundung der es einschließenden Membranhülle und schließlich zum Verschwinden des hellen, homogenen Gebildes. Das

restierende Phagolysosom hat nach Verschwinden der letzten Stärkespuren ein grobscheckiges inhomogenes Aussehen, welches bedingt ist durch teils locker gelagerte, teils in größeren Herden dicht gepackte Granula (Abb.16,17). Durch weitere Größenabnahme, durch Verschmelzung benachbarter Phagolysosomen und durch eine gleichmäßige Verdichtung der Granula bleibt am Ende ein runder elektronendichter Restkörper übrig.

Viele phagozytierende Zellen zeigen unterdessen dystrophische Veränderungen. Die Granulozyten sind davon bereits am 1. Tag betroffen. Überreste dieser Zellen, z. B. spezifische Granula, finden sich wenig später in den Phagolysosomen der Makrophagen.

In den Makrophagen treten mit zunehmender Belastung durch einverleibte Stärke und Zelldetritus zuerst vereinzelt, bald an Zahl und Größe zunehmend, Lipidtröpfchen auf, die schließlich fast den gesamten Zellleib anfüllen (Abb.18). Viele der so veränderten Zellen erleiden schließlich das Schicksal der Leukozyten und gehen zugrunde.

Unterschiede in der Abbauweise der verschiedenen Stärkeformen ließen sich bei der elektronenoptischen Untersuchung nicht erkennen. Das gilt ebenso für die verschiedenen Applikationsorte.

Die in den Sinus der Lymphknoten beobachteten zytoplasmareichen Makrophagen (Abb.19) zeigen elektronenmikroskopisch eine erhebliche Fülle und Pleomorphie der in ihnen enthaltenen Organellen, insbesondere der Lysosomen, Phagolysosomen, der Golgi-Felder und der Mitochondrien. Das endoplasmatische Reticulum ist teils mäßig, teils kräftig ausgebildet, überwiegend rau, die glatten Anteile häufig tubulär. Es

finden sich zahlreiche Ribosomen und Polyribosomen. In den Phagolysosomen sind Stärkefragmente ganz unterschiedlicher Größe eingeschlossen, die kleineren Bruchstücke sind am häufigsten anzutreffen und weisen meist nur kleine Flecken der ursprünglichen homogenen, elektronendurchlässigen Stärkeschicht auf. Die größeren Phagolysosomen besitzen eine unregelmäßige oder rundliche Kontur, im übrigen haben sie bereits das in den Granulommakrophagen beschriebene granuläre und gescheckte Aussehen.

Die Oberfläche der Makrophagen ist durch zahlreiche feine Pseudopodien stark vergrößert. Die größeren, frei in den Sinus liegenden Stärkefragmente weisen eine unregelmäßige Außenkontur auf, der sich die Pseudopodien der Makrophagen und Retothelien anlagern.

Zwischen den Zellen und den Stärkekörnern entsteht wiederum eine unscharf gegen das Stärkekorn hin begrenzte, feingranuläre und filamentäre Zone wie am Injektionsort. Nur bleibt sie hier stets schmal. Ein Vordringen von Pseudopodien in das Innere des Stärkepartikels mit Aushöhlung desselben konnten wir in den Lymphknoten nicht beobachten. Die Sinusretothelien, deren Organellenbesatz und Zellvolumen kräftig erhöht ist, nehmen am Stärkeabbau teil: die Phagolysosomen dieser Zellen enthalten ebenfalls kleine Stärkefragmente.

Die bereits in den Granulomen beobachteten Mastzellen treten ebenfalls in den Lymphknotensinus, besonders in den Mark- und Randsinus, auf; sie haben längsovale, oder auch unregelmäßig flach eingebuchtete und eckige Zellkerne, ihr Zytoplasma ist meist dicht mit Granula angefüllt, die nach Größe, Form und Struktur deutliche

Unterschiede aufweisen: die meisten besitzen eine fein- oder grobreticuläre Struktur, andere enthalten feine und gröbere, dichtgepackte Granula. Die dichten Granula nehmen bisweilen eine eckige Form an. Die grobreticulären Granula lassen häufig größere Lücken erkennen. Auch die Mastzellen besitzen zahlreiche schlanke Pseudopodien (Abb.20).

In einigen Lymphknoten (Abb.21) fanden wir kleine Stärkefragmente in der marknahen Pulpa, umgeben von phagozytierenden Reticulumzellen und herdförmigen Plasmazellansammlungen. Die von hohen Endothelien ausgekleideten postkapillären Venolen besitzen enge Lumina, das Endothel wird durchwandert von zahlreichen Lymphozyten. Durch kleine Lücken der Venolen-Basalmembran verlassen sie die Pulpa, bzw. treten sie in diese hinein.

Die Endothelien weisen einen großen Organellengehalt auf: neben riesigen Golgi-Feldern enthalten sie langgestreckte Mitochondrien, ein spärliches rauhes endoplasmatisches Reticulum, ferner Lysosomen und Phagolysosomen in mäßiger Zahl. Stärkefragmente haben wir in letzteren nicht gesehen. Miteinander sind die Endothelzellen durch feine Zellfortsätze verzahnt.

D I S K U S S I O N:

Der Vergleich unserer Versuchsergebnisse mit denen anderer Autoren bereitet aus mehreren Gründen Schwierigkeiten:

1. Die Versuchstiere gehören differenten Tier-spezies an.
2. Die applizierten Pudermengen schwanken zwischen 25 und 1000 mg.
3. Die verwendeten Pudersorten sind uneinheitlich.

Nun war das Ziel unserer Untersuchungen nicht, nachzuweisen, daß Stärke -vernetzt oder unvernetzt-, an verschiedenen Orten dem Organismus einverleibt, imstande ist, eine granulomatöse Entzündung und nachfolgend Verwachsungen auszulösen.

Unsere Absicht war vielmehr, das pathologisch-anatomische Produkt der Reaktion auf vernetzte und unvernetzte Stärke zu vergleichen, um den Einfluß der Vernetzung und den anderer, der Stärke dabei zugefügter Substanzen von dem reinen Effekt der nativen Stärke zu trennen.

Das ist unseres Wissens erst einmal durch die Untersuchungen von ZÜLLIG (1962) geschehen.

Ferner wollten wir durch Einbeziehung der Elektronenmikroskopie in unsere Betrachtungsweise versuchen, Fragen zu beantworten, die das Schicksal der in das Innere von Phagozyten aufgenommenen Stärk-partikel und andere, ebenfalls im subzellulären Bereich ablaufende Vorgänge betreffen.

Bei der Bemessung der Puderdosis ließen wir uns von

der Vorstellung leiten, daß ein eingepuderter Operationshandschuh auf der Oberfläche ca. 50 - 100 mg Puder und etwa dieselbe Menge in jeder Fingerkuppe enthält (SEELIG u. WOMAGK, 1947). Der durchschnittliche Pudergehalt eines nicht ausgeschüttelten Handschuhs beträgt nach BLÜMEL et al., (1962) 1600 bis 2400 mg, während nach Benutzung und Abziehen von der Hand in üblicher Weise noch etwa 400 mg an ihm haften bleiben.

Die von uns injizierte Pudermenge ist also ein Bruchteil derer, die häufig während einer Operation in einen Operationssitus gelangt.

Neben der applizierten Pudermenge ist die Verteilung der Substanz am Injektionsort von großer Bedeutung, ein Gesichtspunkt, der die in unserem Versuch auftretenden Größenunterschiede zwischen subcutanen und intraperitonealen Granulomen verständlich werden läßt: der subcutan injizierte Puder findet im Gewebe ein gewisses Widerlager, das seiner gleichmäßigen Verteilung und damit auch seiner schnellen Beseitigung im Wege steht.

Die Beobachtung von ZÜLLIG, daß nach Applikation von nativer Reisstärke nur feinfaseriges Granulationsgewebe gebildet werde, steht in Gegensatz zu unseren Befunden. Diesselbe Autorin verwendet zwar größere Versuchstiere (Ratten) und injiziert jeweils nur 20mg; andererseits beobachtet sie bei vernetzter Stärke (BioSorb und Boots K 285) durchaus faserreiche peritoneale Granulationen.

Die von ihr angeführten Gründe für diese Unterschiede sind

- a) die Vernetzung
- b) die schlechtere Verteilung der vernetzten Stärke durch Klumpenbildung.

Letzteren halten wir aus theoretischen Überlegungen heraus und auch aufgrund der Untersuchungen von HAAR (1954) über die Fließeigenschaften von Talcum, nativer und vernetzter Stärke für nicht zutreffend. Durch die Vernetzung der Stärke ist trotz Suspendierung der Substanz in Wasser intraperitoneal eine bessere Gleitfähigkeit und Verteilung gewährleistet, während gerade die native Stärke zur Verkleisterung und Klumpenbildung neigt. Unsere Befunde belegen diese von HAAR (1954) empirisch gefundenen Verhältnisse, insofern, als native Maisstärke nach subcutaner und intraperitonealer Injektion zur Entstehung größerer Granulome führt, in denen der Stärkeabbau langsamer oder etwa gleich schnell erfolgt wie in der Vergleichsgruppe. Der durch Amylase-Abbau in vitro gesicherte schnellere Abbau der nativen gegenüber der vernetzten Maisstärke (AICH, 1953) wird also durch schlechtere Verteilung der ersten am Injektionsort zumindest aufgewogen. Insgesamt ergeben sich beim Vergleich der bei den Tieren beider Versuchsgruppen auftretenden Verwachsungen keine eindeutigen Unterschiede, wenn auch in den Granulomen der Gruppe B, besonders am 29. und 41. Versuchstag, sowohl die Zahl der Fibroblasten als auch der Fasergehalt deutlich höher ist als in der Gruppe A. Dabei ist zu bedenken, daß schwer abschätzbare Faktoren, wie individuelle Reaktionsbereitschaft, Alter der Versuchstiere und nicht erkannte bakterielle Infekte am Injektionsort sich auf das Reaktionsprodukt auswirken (LEHMAN, 1951; LEE et al., 1952). Dennoch erscheint der Zusammenhang zwischen Stärke- und Fasergehalt der Granulome bereits nach 21 Versuchstagen eindeutig, was wir als einen kausalen - zwischen der

Persistenz der Substanz und dem Ausmaß der Fibroplasie werten.

Ob die Faserproduktion von einer direkten Stimulation der Fibroblasten durch Stärkekörner und deren Abbauprodukten oder von Stoffen abhängig ist, welche die Makrophagen während des Stärkeabbaues ausscheiden, wie HEPPLESTON und STYLES (1967) für Kieselsäure phagozytierende Makrophagen nachwiesen, vermögen wir nicht zu beurteilen. Immerhin spräche die kräftige proliferative Entzündung auch in den Granulomen, die Stärke fast ausschließlich im Inneren von Makrophagen aufweisen, für letztere Möglichkeit.

GRUNDMANN (1966) hält die umschriebene Entzündung für eine entscheidende Voraussetzung zur Entstehung von Verwachsungen; unsere Befunde und die anderer Autoren, sowohl klinische (SAXEN u. SAXEN; SODERBERG et al.) als auch tierexperimentelle (LEE; KÖNIG u. SANDRITTER; BLÜMEL et al.; PIELSTICKER u. MOHR) zeigen, verglichen mit der Zahl der Granulome, nur wenig Verwachsungen. Offenbar gibt es außer der umschriebenen Entzündung, deren Produkt ja die Granulome sind, andere wichtige Bedingungen für die Entstehung von Verwachsungen.

Die Talcum-induzierten peritonealen Granulome sind, das zeigen die Befunde von PIELSTICKER u. MOHR, in nahezu allen Fällen von Verwachsungen begleitet.

Die Gründe dafür dürften am ehesten in einer schwächeren Fibrinexsudation als Antwort auf die Stärkeinjektion und in einer wesentlich schnelleren Resorption und mithin geringeren und früher endenden Faserproduktion zu finden sein.

Die differentialdiagnostischen Überlegungen von SAXEN u. SAXEN sowie SODERBERG, die auf die Gefahr einer

Verwechslung von Stärkegranulomen mit "spezifischen" Granulomen anderer Ätiologie hinweisen, lassen sich auf unsere Befunde nur mit Einschränkung übertragen. Wir haben in unserem Tierversuch keine Granulome gesehen, welche, als ganze betrachtet, einem strengen Vergleich mit den Granulomen standhalten, die bei Tuberkulose, Syphilis, Sarkoidose, Brucellose und Tularämie auftreten.

Nun mag das durchaus an dem unterschiedlichen Untersuchungsgut liegen; SAXEN u. SAXÉN und SODERBERG stützen sich bei ihrer Aussage ausschließlich auf humanklinische und -pathologische Befunde. SODERBERG zeigt z. B. einen kleinen produktiven, überwiegend Epitheloidzellen enthaltenden Tuberkel ohne Stärkespuren, wie wir ihn nicht zu Gesicht bekamen. Es ist aber hervorzuheben, daß in den von uns beobachteten Herden alle die Zelltypen auftreten, die auch in den spezifischen Granulomen enthalten sind. Auch bieten Teilbereiche der Stärkegranulome große Ähnlichkeit in der Zellanordnung mit letzteren. So sahen wir herdförmige Proliferate von Zellen, die im Licht- und elektronenoptischen Bild dem von Epitheloidzellen entsprechen. Wir haben diese Zellen bereits ausführlich beschrieben.

Die in den Granulomen spärlich vertretenen Riesenzellen repräsentieren überwiegend den Fremdkörpertyp, es finden sich jedoch auch solche vom Langhans-typ.

Das zerfallende und in den älteren Granulomen bereits stärker verdichtete, käseartige Exsudat, die fibrinoide Nekrose des angrenzenden, präexistenten oder entzündlich gebildeten Bindegewebes, die zum Teil in Säumen am Rande solcher fibrinoider Nekrosen liegenden Makrophagen, herdförmige Ansammlungen epi-

theloider Zellen, lymphoplasmocytäre Infiltrate in der Granulomperipherie, all das muß den unvoreingenommenen Untersucher solcher Veränderungen an die determinierten Entzündungen denken lassen. Solange doppeltbrechende Stärkekörner vorhanden sind, weisen sie dem Untersucher die richtige Fährte. Sind jedoch keine oder zumindest keine doppeltbrechenden Stärkereste mehr vorhanden, wächst die Gefahr der Fehldeutung der Granulome. Und dieser Umstand zeichnet die Stärkegranulome auch vor den talcum-induzierten aus, in denen die spießartigen, ebenfalls doppeltbrechenden Fremdkörper persistieren und die Einordnung der durch sie ausgelösten Veränderungen ermöglichen. Die Frage, ob die von uns verwendeten Stärkesorten als Polysaccharide zu einer Bildung von Antikörpern führen, ob sie lediglich Antikörper binden, oder gar keine antigene Wirksamkeit besitzen, läßt sich unter den Bedingungen unseres Versuches nicht beantworten. Für die causalgenetische Einordnung der fibrinoiden Nekrose ist diese Frage aber von Bedeutung.

Die fibrinoide Nekrose des Bindegewebes ist keine spezifische Eigenschaft der Antigen-Antikörper-Reaktion (LETTERER , 1956), sie tritt unter sehr verschiedenartigen Bedingungen auf (FISCHEL, 1949) und nach neuerer elektronenmikroskopischer Untersuchungen (GIESEKING, 1966) liegt ihr eine Aufspaltung der Elementarfibrillen des Kollagen mit Insudation unterschiedlicher Eiweißkörper zwischen die auseinanderweichenden Protofibrillen zugrunde.

Das Auftreten dieser Veränderungen in unserem Versuch läßt eine verlässliche Aussage über die antigene Wirkung der Maisstärke nicht zu.

Das Auftreten von Mastzellen in Granulomen unterschiedlicher Ätiologie und die Feinstruktur dieser Zellen unter Berücksichtigung von Tierspezies abhängigen Strukturunterschieden beschreiben ROGERS (1956), SMITH u. LEWIS (1957) und GUSEK (1960).

ROGERS untersucht Mastzellen in der Cutis von Mäusen; seine Bilder stimmen mit den unsrigen überein. Der äußeren Form nach und größenmäßig entsprechen sie den freien Histiocyten und den Makrophagen. Wie GUSEK haben wir Mastzellen häufig als eindeutige Gefäßwand- bzw. Adventitiazellen im subcutanen Gewebe gesehen.

Die Funktion der von P. EHRLICH 1877 entdeckten, besonders häufig in chronischen Entzündungen anzu treffenden Heparin und Histamin synthetisierenden und sezernierenden Zellen (EHRICH, 1956) im akut und chronisch entzündeten Gewebe wird in einer Erhöhung der Kapillarpermeabilität und in einer Auflockerung des Gewebes gesehen; der Effekt ist eine verbesserte Lymphdrainage und ein schnellerer Zutritt hämatogener und histiogener Zellen an den Reaktionsort (PADAWER, 1974).

Über ein vermehrtes Auftreten von Mastzellen in Lymphknoten berichtet LINDNER (1954). Er fand diese Veränderungen in den regionären Lymphknoten nach subcutaner Injektion von Inulin, Dextran und Glykogen, also hochpolymerer Hexosepolysaccharide. LINDNER beschreibt die Umwandlung von Sinusmakrophagen und auch von Fibroblasten der Lymphknotenkapsel und jenseits der Kapsel zu Gewebsmastzellen. Seine Befunde korrelieren mit unserer Beobachtung insofern, als in der Subcutis, und in den Lymphknotensinus, gelegentlich Mastzellen auftreten, die neben den spezifischen Granula große Phagolysosomen enthalten.

Eosinophile Granulozyten sind in den von SAXEN u. SAXEN und SODERBERG beschriebenen Granulomen ebenfalls **zahlreich** vertreten.

Die sich den Stärkegranula anlagernden Eosinophilen geben zwar ihre Granula an die Grenze zum Korn hin an den Extrazellulärraum ab, eine Phagozytose von Stärkefragmenten findet aber nicht statt.

Die starke Beteiligung dieser Zellen an der Reaktion auf Fremdkörper und besonders auch im Rahmen allergischer Entzündungen ist seit längerem bekannt (EHRICH, 1956). Über eine starke chemotaktische Wirkung von Polysacchariden auf eosinophile Granulozyten berichten auch COMEN u. SAPP (1963).

Chemische Analysen der Eosinophilen-Granula haben ergeben, daß diese über eine den unspezifischen Granula der Neutrophilen ähnliche Enzymausstattung verfügen (DAINTON et al., 1971).

KARKI et al. (1951), ARCLER (1965) und CLINE et al. (1968) berichten über eine begrenzte Phagozytoseleistung der Eosinophilen, die jedoch wesentlich schwächer sei als die der Neutrophilen.

Durchaus wahrscheinlich ist, daß die aus den Eosinophilen ausgeschleusten Granula beim fermentativen Abbau der Stärkekörner **beteiligt sind**.

Ob das Auftreten dieser Zellen in der durch Stärke ausgelösten Entzündung auf anderen Wirkungen beruht als nur auf der Fremdkörnernatur der Stärke, läßt sich -wie in Bezug auf die fibrinoide Nekrose- nicht entscheiden.

Der Abbau der Stärkekörner zerfällt in zwei Phasen:

1. eine extrazelluläre und
2. eine intrazelluläre.

Der extrazelluläre Abbau läuft dem intrazellulären zeitlich voraus und wird mit dem Anlaufen der intrazellulären Stärkeverdauung fortgesetzt.

Er wird zum einen zellgebunden durch die Granulozyten und Makrophagen, zum anderen zellungebunden durch die Exsudatflüssigkeit bewerkstelligt.

Die lytischen Eigenschaften des Exsudates (EHRICH, 1956) beruhen zum Teil auf den im Serum in geringer Konzentration vorhandenen Enzymen. Die von uns beobachteten Defekte an Stärkekörnern, die lediglich mit Exsudatflüssigkeit Berührung hatten, erklären wir mit der Wirkung eben dieser am Ort der Entzündung aktivierten Enzyme.

Quantitativ spielt diese Form des Stärkeabbaus eine untergeordnete Rolle, da in der Umgebung phagozytierender Zellen bereits nach kurzer Zeit die Stärkemenge erheblich reduziert ist, im Bereich exsudatdurchtränkter zellfreier Stärkedepots, die wegen ihrer Größe persistieren, der Abbau jedoch nach kurzer Zeit erlischt.

Die extrazelluläre Phase dient der Verkleinerung und Fragmentierung der Stärkekörner bis zu einer die Phagozytose erlaubenden Partikelgröße. Sie ist morphologisch gekennzeichnet durch Freigabe lysosomaler Enzyme oder ganzer Lysosomen aus Granulozyten und Makrophagen an den Extrazellulärraum, Auflösung der angrenzenden Stärkeschicht und Vorrücken der Zellausläufer in das Stärkekorn unter Aufnahme der Abbauprodukte in Pinozytosevesikeln einerseits und andauernder Ausschleusung von Lysosomen andererseits, bis die Kornfragmente schließlich ganz in das Zellinnere verlagert werden können.

Während der intrazellulären Phase werden die in den

Phagolysosomen eingeschlossenen Fragmente weiter abgebaut; die Endprodukte dieses Abbaues können dem Zellstoffwechsel zugeführt oder in Restkörperchen abgelagert werden.

Degenerative Verfettung und Untergang der Makrophagen werten wir als Ausdruck eines Mißverhältnisses zwischen digestivem und ingestivem Vermögen dieser Zellen. Die Fettphanerose ist gekoppelt mit der Abnahme und endlich dem Sistieren der Lysosomenbildung im Golgi-Feld. Die Energiereserven der Zelle erschöpfen sich, es kommt zu Störungen der Membranfunktion, zur vermehrten Wassereinlagerung in Mitochondrien, endoplasmatisches Retikulum, zu Kernzerfall und Zelltod.

Das gleich häufige Auftreten solcher Zellschäden in beiden Versuchsgruppen läßt die Vermutung, es könne sich um toxische Wirkungen der vernetzten Stärke oder ihr beigemengter Substanzen handeln, als abwegig erscheinen.

Die große Ähnlichkeit des Aufbaus der Granulome, ihres Zellgehaltes und auch der Abbauvorgänge in licht- und elektronenmikroskopischer Betrachtung führen zu dem Schluß, daß der Charakter der Granulome geprägt ist durch die Substanz Stärke und daß die industrielle Verarbeitung der Substanz in dieser Hinsicht nur untergeordnete Bedeutung besitzt.

Die Lymphknotenveränderungen sind bedingt durch den Antransport von Stärkefragmenten, Stärkepartikel enthaltende Makrophagen, Mastzellen und anderer, teilweise nekrotischer oder degenerativer Zellen mit dem Lymphstrom. Die Antwort des Lymphknotenparenchyms ist eine uncharakteristische Funktionssteigerung. Sie ist gekennzeichnet durch den Sinuskatarrh, durch die

Vermehrung, Vergrößerung und Konfluenz von Rindenknötchen mit Entstehung großer Keimzentren, Vermehrung großer Lymphozyten, Plasmazellen und phagozytischer Retikulumzellen in der übrigen Pulpa und einer Endothelschwellung der postkapillären Venolen mit gesteigerter Lymphozytendurchwanderung. Die in den Lymphknoten gelangende Stärke wird schnell abgebaut, die angeflutete Menge ist zu gering, als daß sie zur Granulombildung führen könnte.

Die Schwierigkeit, nicht doppeltbrechende Stärkepartikel zu identifizieren -zumindest im lichtmikroskopischen Bild- erklärt die geringe Zahl von Mitteilungen über deren Verschleppung in die regionären Lymphknoten. Lediglich AICH sowie KÖNIG u. SANDRITTER berichteten über solche Befunde im Tierexperiment. Wir haben in keinem Lymphknoten "Malteserkreuze" entdecken können; der Abbau der Stärke hat bis zum Erreichen des Lymphknotens bereits zum Verlust der doppeltbrechenden Eigenschaft geführt.

In den Sinuslumina und im Innern der Sinusmakrophagen konnte im PAS-gefärbten Paraffinschnitt zwar reichlich positiv reagierendes Material nachgewiesen werden, deren Stärkenatur jedoch belegte eindeutig erst das elektronenoptische Bild.

Auch im ultrastrukturellen Bereich wird die Identifizierung der Stärke mit abnehmender Partikelgröße problematisch. Die beschriebenen Verwerfungen zeigen ohnehin nur die größeren Partikel. Wenn zusätzlich deutliche Abbauphänomene und zugleich charakteristisch geformte Fragmente fehlen, ist auch hier eine sichere Entscheidung unmöglich.

Wir haben nur solche Partikel als Stärke gewertet, die zumindest eines der oben angeführten Phänomene aufwiesen.

ZUSAMMENFASSUNG:

1. Wir injizierten Mäusen gleiche Mengen vernetzte oder unvernetzte Maisstärke subcutan und intraperitoneal. Das Reaktionsprodukt wurde makroskopisch sowie licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Ferner untersuchten wir die regionären Lymphknoten.
2. Die Tiere reagierten mit einer granulomatösen Entzündung, die Granulome waren bei Anwendung der nativen Stärke deutlich größer, die Bindegewebsbildung setzte etwas später ein, hielt jedoch länger an. Diese Unterschiede lassen sich teilweise als Folge einer Verklumpung der nativen Stärke deuten, welche in vitro schneller durch Diastase abgebaut wird als die vernetzte.
Verwachsungen traten bei beiden Versuchsgruppen auf.
3. Die Granulome enthalten in schwankender Zahl Makrophagen, Fibroblasten, neutrophile und eosinophile Granulozyten, Mastzellen, Plasmazellen, Lymphozyten und Gefäße. Die Makrophagen treten z. T. als mehrkernige Riesenzellen auf, z. T. besitzen sie einen epitheloidzelligen Charakter. An nicht zelligen Bestandteilen finden sich neben Stärke Kollagenfasern, die in älteren Granulomen eine fibrinoide Verquellung zeigen, ferner zerfallendes fibrinös-zelliges Exsudat.

Bis zum Versuchsende (41. Tag) ist die Resorption beider Stärkesorten nicht abgeschlossen.

4. Die Granulome besitzen partiell Ähnlichkeit mit denen determinierter Entzündungen.
Die Gefahr einer Fehldeutung von Stärkegranulomen ist daher gegeben, besonders, wenn keine Stärkereste mehr vorhanden sind oder aus anderen Gründen unentdeckt bleiben.
5. Der Abbau der Stärke vollzieht sich extra- und intrazellulär. Zuerst werden die Stärkekörner durch Ausschleusung lysosomaler Enzyme von Phagozyten fragmentiert, die Fragmente dann phagozytiert und, in Phagolysosomen eingeschlossen, gänzlich abgebaut. Dieser Vorgang ist bei beiden Stärkearten gleich.
Ein nicht zellgebundener, quantitativ unbedeutender Abbau erfolgt an den Orten sero-fibrinöser Exsudation offenbar vermittelt der lytischen Eigenschaften des Blutplasmas.
6. Die Lymphknoten zeigen während des ganzen Versuches eine meist kräftige uncharakteristische Funktionssteigerung, ausgelöst durch lymphogene Anflutung von Stärkepartikeln, Zellen und Zelldetritus. Zur Ausbildung von Lymphknotengranulomen kommt es nicht.
7. Unsere Befunde bestätigen die anderer zitierter Autoren und zeigen, daß auch Handschuhpuder auf der Grundlage von Stärke die kontaminierten Gewebe erheblich alterieren und zur Bildung von Verwachsungen führen können, im Falle peritone-

aler Applikation mit der Gefahr eines Bridenileus. Sie zeigen darüber hinaus, daß der Charakter der Entzündung durch die Substanz Stärke definiert ist und durch die industrielle Aufarbeitung nur unwesentlich beeinflußt wird.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S :

- AICH, A.: Amylum non contagiosum, ein neuartiger Puderrohstoff.
Arzneimittel-Forsch. 3,300(1953)
- ANTOPOL, W.: Lycopodium granuloma: its clinical and pathological significance, together with a note on granuloma produced by talc.
Arch.path.16,326(1933)
- ARCHER, R.K.: The function of eosinophils in the antigen-antibody reaction.
Brit.J.Haemat. 11,123(1965)
- BATES, B.: Granulomatous peritonitis secondary to cornstarch.
Ann.intern.Med. 62,335(1965)
- BAINTON,D.F., J.F. ULLYOTT and M.G. FARQUAR: The development of neutrophilic leukocytes in the bone marrow: origin and content of azurophilic and specific granules.
J.Exp.Med. 134,907(1971)
- BESSIS, M.: Living blood cells and their ultrastructure.
Springer, Berlin (1973)
- BLAIR, C.R. and J. BLUMENTHAL: Starch peritonitis.
New York J.Med. 64,1202(1964)
- BLOOM, W. and D.W. FAWCETT: Textbook of histology.
S.209, Blood cell function.
W.B. Saunders Co., Philadelphia (1975)
- BLÜMEL G., F. PIZA und W. ZISCHKA-KONORSA : Tierexperimentelle Untersuchungen der Gewebereaktion auf Stärke- und Talkumpuder nach intraperitonealer Anwendung.
Wien.klin.Wschr. 1,12(1962)

- BOURNE, E.J.: Some recent developments in the academic fields of starch chemistry.
Chemistry and Industry 11,1047 (1951)
- CARR I.: The macrophage. A review of ultrastructure and function.
Academic Press, London (1973)
- CLINE, M.J., J. HANIFIN and R.I. LEHRER:: Phagocytosis by human eosinophils. Blood, 32,922 (1968)
- CODER, D.M. and G.A. GLANDER: Granulomatous peritonitis caused by starch glove powder. Arch.Surg. 105,83(1972)
- COHEN, S.G., and Th.M. SAPP: Experimental eosinophilia. IV. Eosinotactic influences of polysaccharides. Exp.molec.Path. 2,74 (1963)
- EBERL, J.J., W.L. GEORGE, L.F. MAY and N.A. WOMAGK: Comparative evaluation of the effects of talcum and a new absorbable substitute on surgical glove.
Amer.J.Surg. 75,493 (1948)
- EHRICH, W.E.: Die Entzündung.
in: Handb.d.allgem.Path. Bd. VII/1 S. 1-324.
Springer, Berlin (1956)
- EISEMANN, B., M.G. SEELIG and N.A. WOMAGK: Talcum powder granuloma: a frequent and serious postoperative complication.
Ann.Surg. 126,820(1947)
- FIENBERG, R.: Talcum powder granuloma.
Arch.Path. 24,36(1937)
- FISCHEL, E.E.: The role of allergy in the pathogenesis of rheumatic fever.
Amer.J.Med. 7,772(1949)

- GERMAN, W.M.: Lupoid-sarcoid reaction induced by foreign body (silica). Amer. J. clin. Path. 10, 245 (1940)
- GIESEKING, R.: Mesenchymale Gewebe und ihre Reaktionsformen im elektronenmikroskopischen Bild. G. Fischer, Stuttgart (1966)
- GRUNDMANN, E.: Tierexperimentelle und histologische Untersuchungen zur Prophylaxe abdomineller Adhäsionen durch Trasylol. Bruns' Beitr. klin. Chir. 212, 336 (1966)
- GUSEK, W.: Submikroskopische Untersuchungen zur Feinstruktur aktiver Bindegewebszellen. G. Fischer, Stuttgart (1962)
- HAAR, H.: Untersuchungen mit einem neuen Talkum-Ersatzpuder. Chirurg 25, 247 (1954)
- HABERICH, M.: Zur Frage des Fremdkörpergranulome des Peritoneum. Chirurg 22, 252 (1951)
- HEPPLESTON, A.G. and J.A. STYLES: Nature Lond. 214, 521 (1967) zit. n. I. CARR
- HOLMES, E.C. and J.C. EGGLESTON: Starch granulomatous peritonitis. Surgery 71, 85 (1972)
- HOWARD, P.M. and J.G. MAXWELL: Cornstarch granulomatous peritonitis. Rocky Mtn. med. J. 62, 46 (1965)
- HUPE, K.: Fremdkörpergranulome durch Handschuhpuder. Chirurg 33, 97 (1962)

- HULLINGER, C.H.: Production and use of cross-linked starch.
American Maize-Products Company,
Roby, Indiana (1964)
- IGNATIUS, J.A. and
W.H. HARTMANN: The glove starch peritonitis
syndrome.
Ann.Surg. 175,388(1972)
- ISING, U.: Foreign body granuloma resulting
from the use of starch glove
powder in surgery.
Acta Chir.Scand. 120,95(1960)
- KARKI, N.T.,
T. SEPPALA and
P.I. HALONEN: Phagocytic activities of eosinophil leukocytes.
Ann.Med.exp.Fenn. 29,197(1951)
- KLEMM, C.: Helv.chir.Acta 14,3(1947)
zit.n. A.M. ZÜLLIG
- KÖNIG, F. und
W. SANDRITTER: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Resorbierbarkeit von Handschuhpulvern auf Stärkegrundlage.
Zbl.Chir. 82,8(1957)
- LEE, C.M.jr. and
E.P. LEHMAN: Experiments with non-irritating glove powder.
Surg.Gynec.Obstet. 84,698(1947)
- LEE, C.M.jr.,
W.T. COLLINS and
T.L. LARGEN: A reappraisal of absorbable glove powder.
Surg.Gynec.Obstet. 95,725(1952)
- LEHMAN, E.P.: Challenge of the foreign body.
Arch.Surg. 63,663(1951)
- LESCHKE, H! : Die Gewebsreaktionen auf Stärkehaltigen Handschuhpulver.
Virchows Arch.path.Anat. 329, 281(1956)

- LETTERER, E.: Die allergisch-hyperergische Entzündung.
in: Handb.d.allgem.Path. Bd. VII/1
S. 497-600.
Springer, Berlin (1956)
- LINDNER, H.: Experimentelle Untersuchungen
zum Abbau von Polysacchariden
in Lymphknoten.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 37, 197(1954)
- MANNERS, D.J.: The structure and metabolism of
starch.
Essays Biochem. 10,37(1974)
- McADAMS, G.B.: Granulomata caused by absorbable
starch glove powder.
Surgery 39,329(1956)
- McNAUGHT, G.H.: Starch granuloma: a present day
surgical hazard.
Brit.J.Surg. 51,845(1964)
- McQUIDDY, E.L. and
J.P. TOLLMANN: Observations on an absorbable
powder to replace talc.
Surgery 23,786(1948)
- MORI, Y. and
K. LENNERT: Electron microscopic atlas of 1
lymph node cytology and pathology.
Springer, Berlin (1969)
- PADAWER, J.: The ins and outs of mast cell
function.
Amer.J.Anat. 141(3),299(1974)
- PAINE, C.G. and
P. SMITH: Starch granulomata.
J.clin.Path. 10,51(1957)
- PIELSTICKER, K.
und U. MOHR: Zur Genese von Pudergranulomen.
Münch.med.Wschr. 109, 2089(1967)
- POSTLETHWAIT, R.W.,
H.L. HOWARD and P.W.
SCHANHER: Comparison of tissue reactions
to talc and modified starch
glove powder.
Surgery 25,22(1949)

- RAPOPORT, S.M.: Medizinische Biochemie.
5. Aufl., VEB Berlin (1969)
- ROGERS, G.E.: Electron microscopy of mast
cells in the skin of young mice.
Exp.Cell Res. 11,393(1956)
- RÖSSLE, R.: Schädigung der Gewebe durch Talk.
Dtsch.med.Wschr. 76,393(1951)
- ROULET, F.C.: Die infektiösen "spezifischen"
Granulome.
in: Handb.d.allgem.Path. Bd. VII/1
S. 325-496.
Springer, Berlin (1956)
- RUTISHAUSER, E.: Schweiz.Z.Path. 8,5(1945)
zit.n. H. HAAR
- SAXËN, L. and
E. SAXËN: Starch granulomas as a problem
in surgical pathology.
Acta path.microbiol.scand.
64, 55(1965)
- SCRIBA, K. und
F. NEUWALD: Tierexperimentelle Untersuchum-
gen über die peritoneale Reaktion
gegenüber Talkum und resorbier-
barem Stärkepulver.
Chirurg 22,250(1951)
- SCHÖLLER, C. und
H.P. FIEDLER: Amylum non contagiosum - ein neu-
artiger Puderrohstoff.
Arzneimittel-Forsch. 2,336(1952)
- SEELIG, M.G., D.J.
VERDA and F.A. KIDD: The talcum powder problem in
surgery and its solution.
J.Amer.med.Ass. 123,950(1943)
- SEELIG, M.G. and
N.A. WOMAGK: Meet.Amer.Surg.Ass 25(1947)
zit.n. K. HUPE
- SCHNEIDERHAN, W.: Beitrag zur Talkose (RÖSSLE).
Dtsch.med.Wschr. 76,1269 (1951)

- SEELIG, M.G.: The talcum powder evil.
Amer.J.Surg. 76,272(1948)
- SMITH, D.E. and Y.S. LEWIS: Electron microscopy of the tissue mast cells.
J.biophys.biochem.Cytol. 3,9(1957)
- SNEIERSON, H. and Z.P. WOO: Starch powder granulomas.
Ann.Surg. 142,1045(1955)
- SODERBERG, C.H., TE YONG LOU and R.T. RANDALL: Glove starch granulomatous peritonitis.
Amer.J.Surg 125,455(1973)
- TAFT, D.A., J.T. LASERSOHN and L.D. HILL: Glove starch granulomatous peritonitis.
Amer.J.Surg. 120,231(1970)
- THURNER, J.: Iatrogene Pathologie.
S.55-71: Fremdkörper.
Urban & Schwarzenberg, München (1970)
- WACHSMUTH, R.: Intraabdominelle Anwendung von Sulfonamiden.
Med.Klin. 44,1463(1952)
- WILAND, J., J.N. MASCI and B.N. CRAVER: A comparison of talc and absorbable starch powder.
Surg.Gynec.Obstet. 99,277(1954)
- WISE, B.L.: The reaction of the brain, spinal cord and peripheral nerves to talc and starch glove powder.
Ann.Surg. 142,967(1955)
- WEED, L.A. and J.L. GROVES: Surgical gloves and wound infection.
Surg.Gynec.Obstet. 75,661(1942)
- ZÜLLIG, A.M.: Talk- und Stärkegranulome, verursacht durch chirurgische Handschuhpuder.
Schw.med.Wschr. 52,1703(1962)

A B B I L D U N G E N

Abb. 4:

Intraperitoneales Granulom, unvernetzte Maisstärke, 21. Tag. Neben den hier dominierenden Makrophagen enthält das Granulom noch zahlreiche polymorphkernige Leukozyten und spärliche Überreste der Stärke (→). Die Makrophagen besitzen z. T. einen erheblich aufgetriebenen Zelleib, der angefüllt ist mit Fetttröpfchen. Semidünnschnitt, Giemsa-Färbung, Vergr. 472-fach.

Abb. 5:

Intraperitoneales Granulom, unvernetzte Maisstärke, 14. Tag. In kleinen Gruppen angeordnete Stärkekörner einschließende Makrophagen und Granulozyten. Zwischen ihnen Fibroblasten und entzündlich gebildete Kapillaren, eingebettet in ein lockeres Geflecht kollagener Fasern.

Semidünnschnitt, Giemsa-Färbung, Vergr. 448-fach.

Abb. 6:

Subcutanes Granulom, unvernetzte Maisstärke, 41. Tag. Überwiegend fragmentierte Stärkegranula im Inneren von teilweise riesenzelligen und mehrkernigen Makrophagen. Außen ein breiter kollagenfaseriger Mantel mit Fibrozyten, Fibroblasten und Mastzellen.

Semidünnschnitt, Giemsa-Färbung, Vergr. 448-fach.

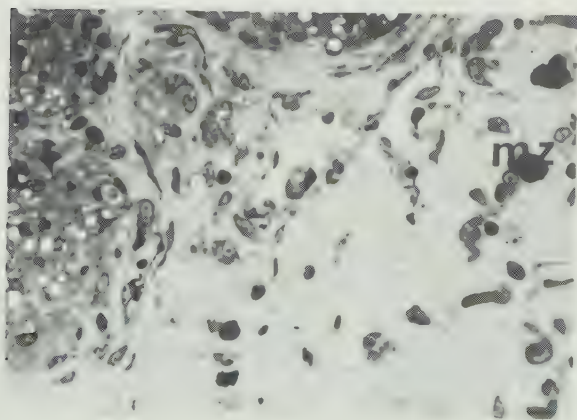
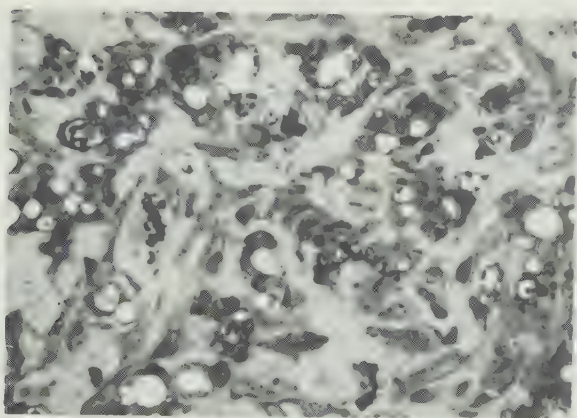
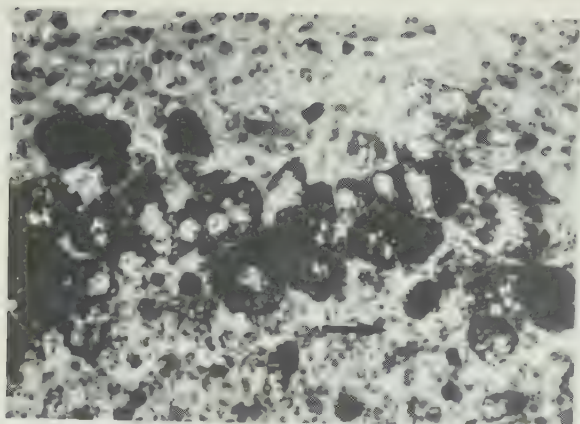


Abb. 7:

Subcutanes Granulom, unvernetzte Maisstärke, 29. Tag.
Deutlich erkennbar 4 verschiedene Schichten: zentral
(links) Zelldetritus, umgeben von einem Saum verfetteter
und einzelne Stärkepartikel einschließender Makrophagen.
Daran anschließend eine fibrinoid degenerierte
Kollagenfaserschicht. Ganz außen eine breite, dicht
gemischtzellige infiltrierte Gewebszone.
Paraffinschnitt, Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr.
115-fach.

Abb. 8:

Lymphknoten inguinal, unvernetzte Maisstärke, 4. Tag.
Erweiterte Rand- und Intermediärsinus angefüllt mit
Makrophagen, Mastzellen und -zahlenmäßig zurücktretend-
mit Lymphozyten und polymorphkernigen Leukozyten. Im
Zytoplasma der Makrophagen vereinzelt Stärkefragmente
(➡).
Semidünnschnitt, Giemsa-Färbung, Vergr. 280-fach.

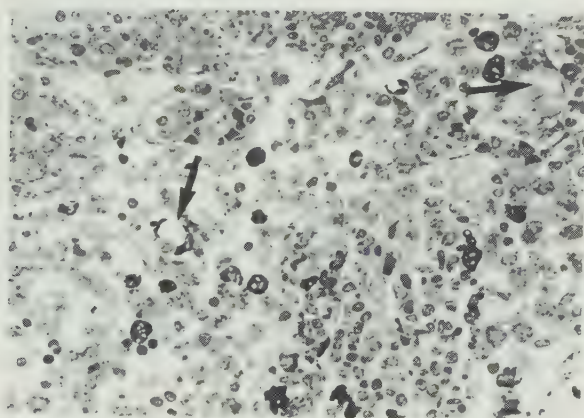
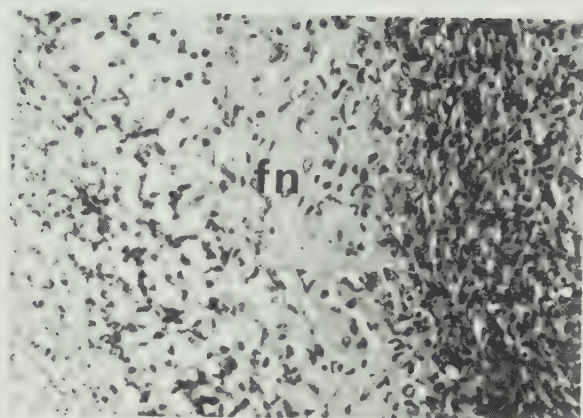


Abb. 9:

Intraperitoneales Granulom, vernetzte Maisstärke, 2. Tag. Stärkekorn umgeben von dichtliegenden Granulozyten. Das homogene, elektronendurchlässige Korn zeigt die typischen Verwerfungsfalten in Form schmaler dunklerer Zonen. Zwischen Stärke und einschließenden Zellen wird bereits ein schmaler feingranulärer Saum als Ausdruck des beginnenden Abbaus erkennbar. Die Leukozyten weisen deutliche Degenerationsmerkmale auf. Dünnschnitt, Vergr. 6000-fach.

Abb. 10:

Intraperitoneales Granulom, vernetzte Maisstärke, 4. Tag. Zellausläufer der das Korn ummantelnden Granulozyten und Makrophagen sind, von mehreren Stellen kommend, tief in dessen Inneres eingedrungen. In ihrer Umgebung eine wechselnd breite, feingranuläre Abbauzone (➡). In den Zellausläufern einzelne Lysosomen. Dünnschnitt, Vergr. 4320-fach.

Abb. 11:

Subcutanes Granulom, vernetzte Maisstärke, 4. Tag. Eosinophiler Leukozyt im Inneren eines Stärkekornes. Abbauzone in der Umgebung der Zellausläufer (➡) nimmt an Breite zu. Die Fragmentierung des Kornes steht unmittelbar bevor. Dünnschnitt, Vergr. 6000-fach.

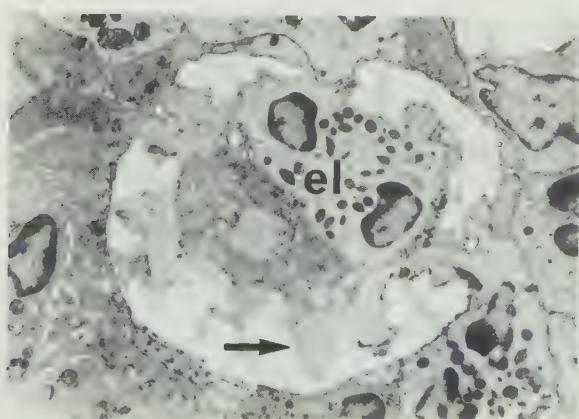
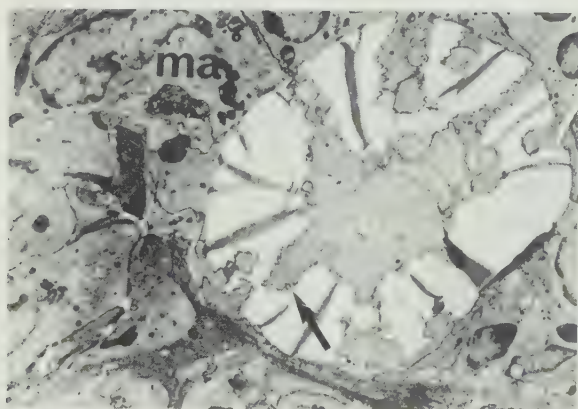
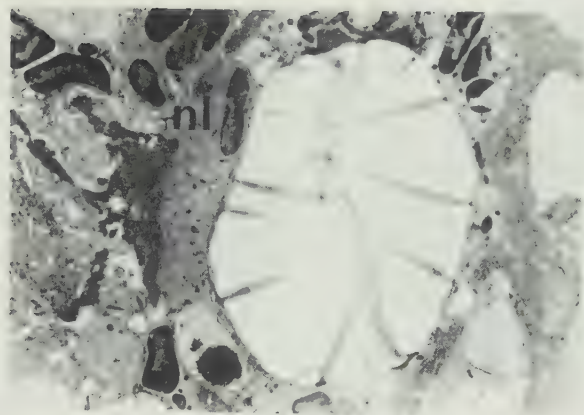


Abb. 12:

Intraperitoneales Granulom, vernetzte Maisstärke, 2. Tag. Lamelläre Stärkefragmente in einer feingranulären und -filamentären Zone. Langgestreckte Zellarme polymorphkerniger Leukozyten (→) lagern sich ihnen an und setzen den Abbau fort. Die Zellen in der Umgebung lassen zunehmend Zerfallszeichen erkennen. Dünnschnitt, Vergr. 6000-fach.

Abb. 13:

Subcutanes Granulom, unvernetzte Maisstärke, 29. Tag. Intrazelluläres Stärkefragment, vom angrenzenden Makrophagenzytoplasma getrennt durch eine Einheitsmembran. Diese erscheint bisweilen undeutlich oder sogar unterbrochen. Unweit dieser Membran ein Golgi-Feld, dessen Vesikel sich ihr an einigen Stellen nähern (→).

Dünnschnitt, Vergr. 36 000-fach.

Abb. 14:

Intraperitoneales Granulom, vernetzte Maisstärke, 4. Tag. Stärkefragmente im Zytoplasma eines Makrophagen. Lysosomen rücken in die Nähe der es umgebenden Membran (→).

Dünnschnitt, Vergr. 12 000-fach.

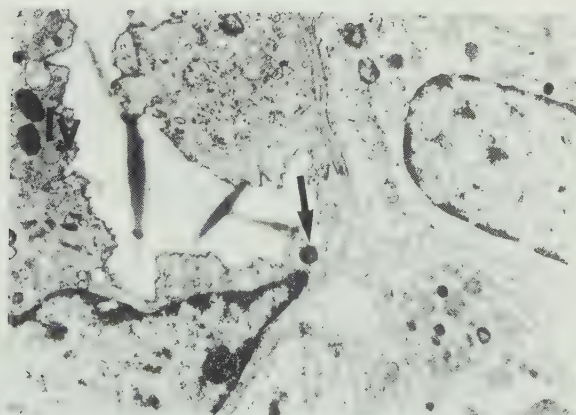
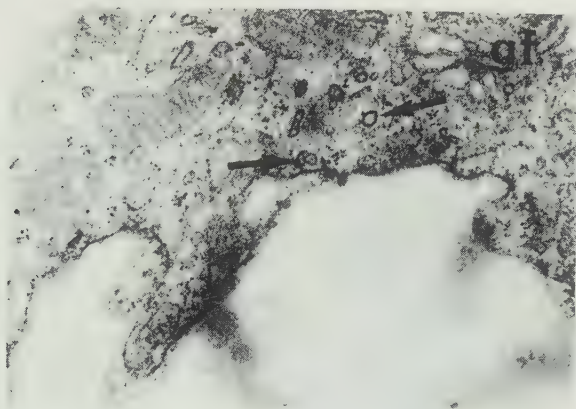
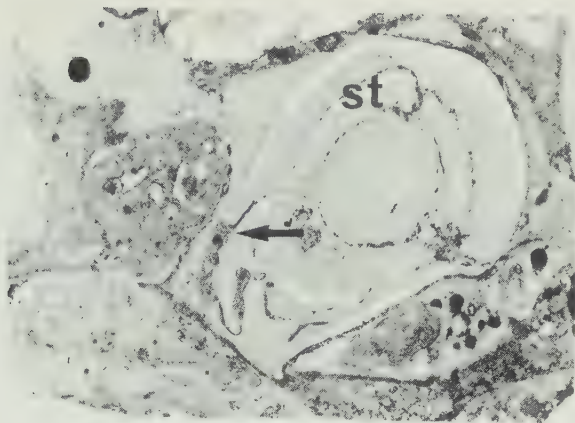


Abb. 15:

Intraperitoneales Granulom, vernetzte Maisstärke, 4. Tag. Feingranuläre Abbauzone zwischen dem phagozytierenden Stärkekorn und dem angrenzenden Zytoplasma des Makrophagen. In dieser Zone in Auflösung begriffene Lysosomen, welche die Zytoplasmamembran überschritten haben (➡).

Dünnschnitt, Vergr. 19 200-fach.

Abb. 16:

Intraperitoneales Granulom, vernetzte Maisstärke, 4. Tag. Einschluß von Stärkekörnern und -partikeln durch Makrophagen. Die kleineren, Stärkefragmente enthaltenden Phagolysosomen runden sich allmählich ab und erhalten ein geschecktes Aussehen (➡). Die Reste der homogenen Stärkeschicht verschwinden schließlich.

Dünnschnitt, Vergr. 12 000-fach.

Abb. 17:

Subcutanes Granulom, unvernetzte Maisstärke, 7.Tag. Makrophage mit Stärkefragmenten und einigen "scheckigen" Phagolysosomen (➡). In deren Nachbarschaft Lysosomen und einzelne Lipidtropfen.

Dünnschnitt, Vergr. 12 000-fach.

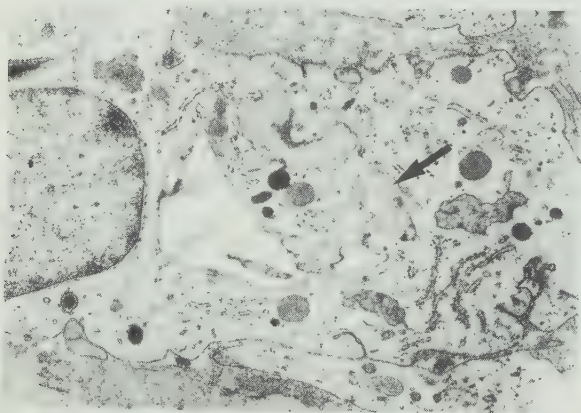
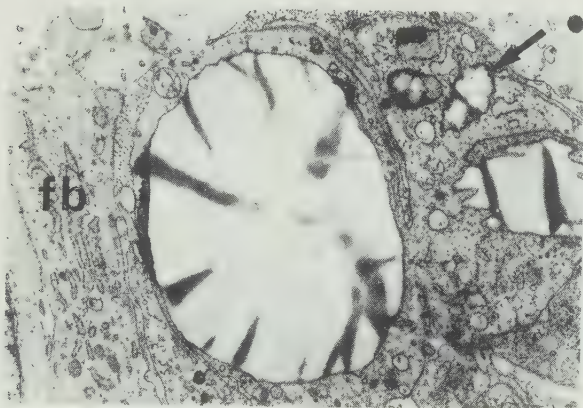
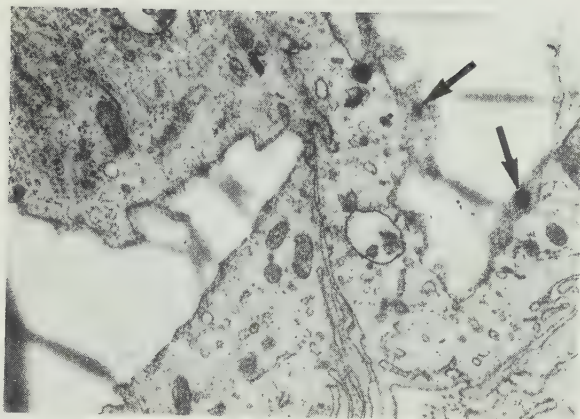


Abb. 18:

Intraperitoneales Granulom, vernetzte Maisstärke,
10. Tag. Makrophage mit mehreren wechselnd großen
Phagolysosomen, Stärkefragmenten und teilweise kon-
fluierenden Lipidtropfen.

Dünnschnitt, Vergr. 12 000-fach

Abb. 19a und 19b:

Intraperitoneale Granulome, vernetzte Maisstärke,
21. und 41. Tag.

Zwei- und dreikernige Riesenmakrophagen mit Stärke-
fragmenten, Phagolysosomen und Restkörperchen.

Dünnschnitt, Vergr. 11 200- und 4 800-fach

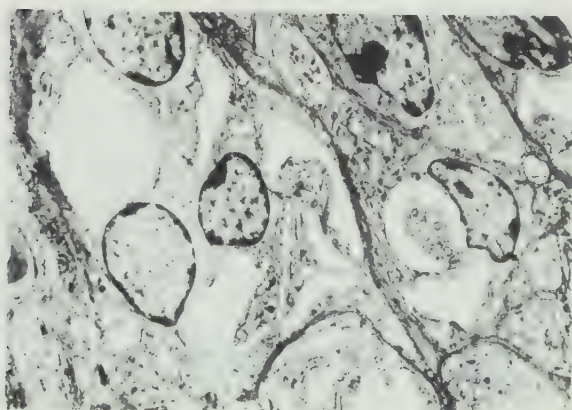
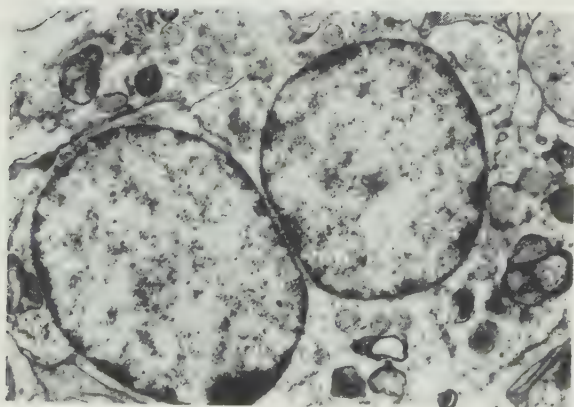
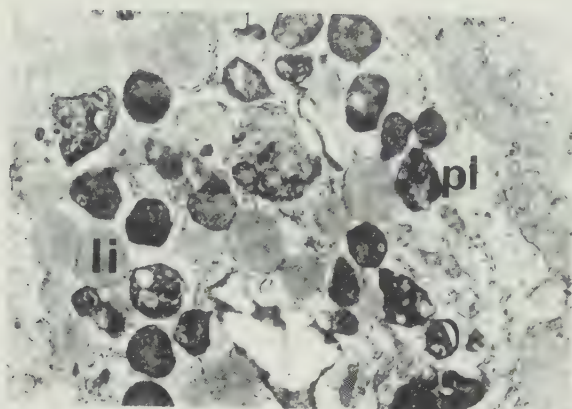


Abb. 20 :

Lymphknoten inguinal, vernetzte Maisstärke, 7. Tag.
Randsinus mit Makrophagen und Sinusendothelien. Zwischen ihnen und den Pseudopodien anderer phagozytierender Zellen einzelne Stärkefragmente (➡). In der Lymphknotenkapsel Fibrozyt mit lang ausgezogenem Kern.

Dünnschnitt, Vergr. 6 000-fach.

Abb. 21:

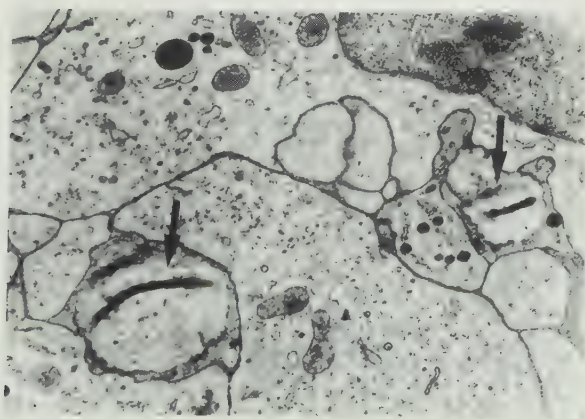
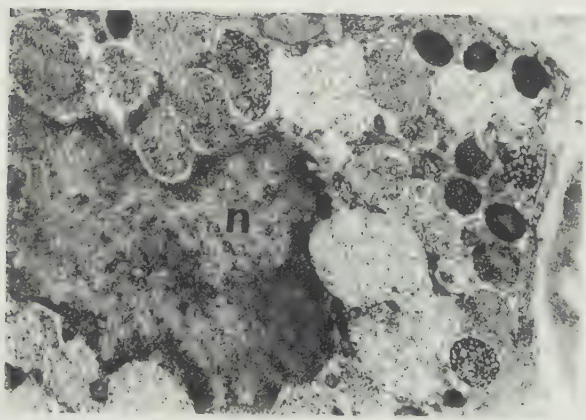
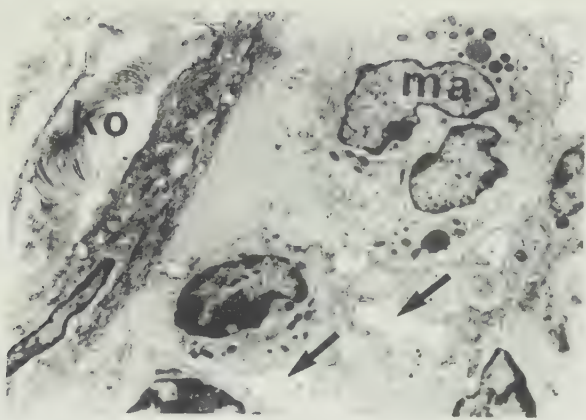
Lymphknoten inguinal, vernetzte Maisstärke, 10. Tag.
Mastzelle aus dem Randsinus. Veränderung der Struktur der spezifischen Granula zu einem grobretikulären Muster mit Auflösung der Granula-Membran.

Dünnschnitt, Vergr. 18 000-fach.

Abb. 22:

Lymphknoten inguinal, unvernetzte Maisstärke, 41. Tag.
Stärkefragmente in der Lymphknotenpulpa (➡), umgeben von Retikulumzellen.

Dünnschnitt, Vergr. 15 000-fach.



ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

el	Eosinophiler Leukocyt
fb	Fibroblast
fn	Fibrinoide Nekrose
gf	Golgi-Feld
li	Lipidtropfen
ko	Kollagenfasern
ma	Makrophagen
mz	Mastzelle
n	Nucleus
nl	Neutrophiler Leukocyt
pl	Phagolysosom
st	Stärke

Herrn Prof. Dr. H.-J. Stolpmann danke ich herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die bereitwillige und wertvolle Unterstützung während meiner Arbeit.

Den Mitarbeitern des Institutes bin ich für viele im Gespräch erhaltene Anregungen dankbar.

Mein besonderer Dank für ihre unermüdliche Hilfe gilt den Mitarbeitern des Elektronenmikroskopischen Labors, Frau Karin Hindorf, Frau Angelika Storck und Herrn Detlef Born, ferner Herrn Lutz Öhring für die Anfertigung des Bildmaterials.

LEBENS LAUF

Am 30. Oktober 1944 wurde ich in Bünde/Westfalen geboren. Meine Eltern sind Anton und Maria Pickartz.

1951 bis 1955 besuchte ich die Volksschule in Übach bei Aachen. Am 5. März 1964 beendete ich mit dem Abitur meine Schulzeit am Humanistischen Gymnasium in Herzogenrath bei Aachen.

Nach 12-monatigem Wehrdienst erfolgte am 3. Mai 1965 meine Erstimmatrikulation an der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg, wo ich 1968 das Physikum ablegte.

Anschließend studierte ich an der Universität Wien, ab 1969 an der Freien Universität Berlin. Dort legte ich am 9. Mai 1972 das Medizinische Staatsexamen ab und erhielt nach einjähriger Medizinalassistentenzeit am Städtischen Krankenhaus Moabit am 4. Juni 1973 die Approbation als Arzt.

Seit dem 1. Juni 1973 arbeite ich als Wissenschaftlicher Assistent am Institut für Pathologie im Klinikum Steglitz.

